

**Título: TERAPIAS AVANZADAS: REQUERIMIENTOS NORMATIVOS EN UN
LABORATORIO DE PRODUCCION CELULAR**

Galvez P, Ruiz MA, Soria B, Clares B*.

Patricia Gálvez Martín Doctorando, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Responsable Control de Calidad de La Unidad de Producción Celular del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa, Sevilla.

Beatriz Clares Naveros, Profesor Ayudante Doctor, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

Bernat Soria Ecoms, Catedrático de Fisiología, Universidad Pablo Olavide, Sevilla.

M^a Adolfin Ruíz Martínez, Catedrática, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

- E-mail de la persona responsable de la comunicación: Patricia.galvez@cabimer.es

SOLICITUD DE COMUNICACIÓN ORAL

ABSTRACT

Advanced therapies, such as gene therapy, cell therapy and tissue engineering, new possibilities for the treatment of human diseases. Until 2003 the products of these therapies are governed by the rules of transplants Law 30/1979 of 27 October on removal and transplantation of organs. Advanced therapy products for therapeutic purposes are complex and new, to be regulated by appropriate legislation, to protect public health, published in 2003 describing a Directive 2003/63/EC medicinal products for gene and cell therapy and in which cases are considered medicinal. Years later in 2007 published Regulation 1394/2007. This paper aims to perform an extrapolation of all existing regulatory requirements on advanced therapies for the production of a cell therapy.

RESUMEN

Las terapias avanzadas, como la terapia génica, la terapia celular somática y la ingeniería tisular, presentan nuevas posibilidades de tratamiento para las enfermedades humanas. Hasta el año 2003 los productos derivados de estas terapias se regían por la normativa de trasplantes Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos. Los medicamentos de terapia avanzada con fines terapéuticos son complejos y nuevos, deben ser regulados por una normativa adecuada, con el fin de preservar la salud pública, publicándose en el año 2003 una Directiva 2003/63/CE describiendo medicamentos de terapia celular y génica y en qué casos se considera medicamento. Años más tarde en el 2007 se publica el Reglamento 1394/2007. El presente trabajo tiene por objetivo realizar una extrapolación de todos los requerimientos normativos existentes en terapias avanzadas para la producción de un medicamento celular.

TERAPIAS AVANZADAS: NORMATIVA

Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico. Constituyen nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo contribuirá a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces. Enfermedades como el cáncer, diabetes, isquemia crítica crónica, infarto de miocardio, parkinson, etc... Están siendo diana de estudio, en búsqueda de una alternativa a la mejora de la salud de estos pacientes.

El objetivo principal de la industria farmacéutica consiste en introducir en el mercado medicamentos eficaces que aumenten la esperanza y calidad de vida de la población. Es importante crear un clima favorable para la inversión e innovación y la creación de un marco económico y jurídico estable. Dicho marco requiere sobre todo que se respeten los plazos legales y que la toma de decisiones sea de calidad. Por lo que es importante conocer bien la normativa existente en terapias avanzadas, para poder realizar la traslación de las investigaciones básicas realizadas en laboratorios de investigación, a la clínica, llevada a cabo en laboratorios específicos de producción celular.

El Consejo de la Unión Europea (UE) ha aprobado el Reglamento (CE) N° 1394/2007 sobre terapias avanzadas propuesto por el Parlamento Europeo, con el objetivo de crear un solo marco legal que englobe la terapia génica, la terapia somática celular y la ingeniería de tejidos, ya que su desarrollo, debido a los progresos científicos en biotecnología celular y molecular, es muy rápido. Creándose un Comité para Terapias Avanzadas (CAT), es un comité multidisciplinario que incluye la participación de los mejores expertos de la UE para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de medicamentos de terapia avanzada, previamente aprobado por el Comité de Productos Medicinales de Uso Humano de la agencia europea EMEA, así como para hacer un seguimiento de los principales avances en este sector. Su principal misión es preparar una propuesta de dictamen sobre cada solicitud presentada a la EMEA, antes de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adopte una opinión definitiva sobre la concesión, modificación, suspensión o revocación de una autorización de comercialización para un medicamento concreto.

Con la emergencia de las nuevas tecnologías, el concepto de fármaco según la OMS como “toda sustancia química que, introducida voluntariamente en el organismo de un sujeto, posee la propiedad de modificar las condiciones físicas o químicas de éste”. Será cada vez más amplia, existiendo medicamentos clásicos como los comprimidos junto con la innovación de la infusión de células humanas consideradas desde el año 2007 medicamentos. Las definiciones desde un punto de vista regulatorio de estos medicamentos se encuentran en el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada (capítulo 1, artículo 2) y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 6 noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (anexo I, parte IV, según su última modificación).

a) Medicamento de terapia génica.

Se considera medicamento de terapia génica, al producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, in vivo o ex vivo, un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico, tal como un fragmento de ácido nucleico, a células humanas/animales y su posterior expresión in vivo. La transferencia genética supone un sistema de expresión contenido en un sistema de distribución conocido como vector, que puede ser de origen viral o no viral. El vector puede incluirse asimismo en una célula humana o animal. Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

b) Medicamento de terapia celular.

Se considera medicamento de terapia celular somática la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas, procedentes del propio paciente, como alogénicas, procedentes de otro ser humano, o xenogénicas, procedentes de animales, cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas ex vivo, tal como la inmunoterapia adoptiva, y la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados ex vivo o in vivo, tales como microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables. No se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas a continuación (anexo I del Reglamento (CE) nº 1394/2007):

- Corte.
- Trituración.
- Moldeo.
- Centrifugación.
- Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas.
- Esterilización.
- Irradiación.
- Separación, concentración o purificación celular.
- Filtrado.
- Liofilización.
- Congelación.
- Criopreservación.
- Vitrificación.

c) Medicamento de Ingeniería de tejidos:

Un producto de ingeniería tisulares que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y del que se alega que tiene propiedades. Su fin es regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas,

soportes o matrices. Quedan excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Las células o tejidos se considerarán «manipulados por ingeniería» si cumplen al menos una de las condiciones siguientes:

- las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas. Las manipulaciones enumeradas en particular en el anexo I no se consideran sustanciales,
- las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.

d) Medicamento combinado de terapia avanzada:

Medicamento combinado de terapia avanzada será aquel que su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, o que su parte celular o tisular que contenga células o tejidos no viables ejerciendo en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos sanitarios mencionados.

Actualmente la mayoría de las producciones medicinales de terapias avanzadas están encaminadas a la producción de células humanas, enmarcándose en un ámbito no de comercialización si no de I+D+I. Los primeros pasos en el desarrollo de terapias avanzadas se enmarcan en la investigación básica y preclínica, sobre estudios de toxicidad y evaluación de la actividad biológica. En la traslación de la investigación básica a la clínica, concurren varios factores: normas de producción, instalaciones, personal y proceso. Actualmente los ensayos clínicos que se están llevando a cabo analizan la seguridad del producto, Fase I-II, para posteriormente concluir con la Fase III de eficacia, y posterior comercialización, Fase IV. El propietario de una autorización para comercializar productos medicinales de terapia avanzada deberá garantizar un sistema que asegure que cada producto y sus componentes puedan ser examinados durante el proceso de obtención, fabricación, empaquetado, almacenado, transporte y entrega.

Sea cual fuere el fin, ensayo clínico o comercialización, la producción de estos medicamentos debe realizarse en un marco legislativo donde las células, genes y tejidos son considerados medicamentos. Por lo que se requieren laboratorios específicos de producción de medicamentos de terapia celular. Debiéndose regir por las Normas de Correcta Fabricación, Anexo I, Fabricación de medicamentos estériles.

INSTALACIONES

La fabricación de productos estériles (terapias avanzadas) debe llevarse a cabo en zonas limpias. El acceso a estas zonas debe realizarse a través de exclusas reservadas para el personal y/o los equipos y materiales filtrados a través de filtros de la eficacia pertinente. Las zonas limpias deben mantener un nivel de limpieza adecuado y han de estar dotadas de un exhaustivo control de la calidad del aire.

Un laboratorio de producción celular debe cumplir los requisitos mínimos para que el producto a fabricar sea aséptico. Estas instalaciones se denominan salas blancas, salas GMP o salas limpias. Deben considerarse varios aspectos, a saber:

- la protección del producto
- la protección del personal
- la protección del medio ambiente.

Una sala blanca es una sala especialmente diseñada para obtener bajos niveles de contaminación. Estas salas tiene que tener los parámetros ambientales estrictamente controlados: partículas en aire, temperatura, humedad, flujo de aire, presión interior del aire e iluminación. En todos los sistemas de acondicionamiento de aire, el sistema de filtración a seleccionar, debe prever la retención apropiada de las partículas procedentes del exterior. El riesgo de contaminación cruzada debe ser necesariamente evaluado para diseñar correctamente la sala blanca.

Se suele identificar como sala blanca a aquella en la que los parámetros enumerados a continuación se mantienen alrededor de los valores de consigna con tolerancias muy estrechas sean cuales sean las condiciones exteriores y el proceso de producción que se realice en su interior:

- Número y dimensiones de partículas en el aire.
- Temperatura seca y distribución de la misma.
- Temperatura húmeda y distribución de la misma.
- Flujo de aire: velocidad y dirección, así como su distribución en la sala.
- Presión interior del aire y su distribución.
- Geometría y acabados interiores.
- Iluminación.
- Protección contra incendios.
- Protección electrostática.

Las salas blancas se clasifican por el grado de pureza del aire interior o por el flujo del aire.

▪ *Por el grado de pureza del aire interior:*

Las salas blancas se clasifican en función de la limpieza de su aire. La Organización Internacional de Normalización (ISO) ha publicado varias normas al respecto, redactadas por diversos comités de expertos, designados por los Estados en todo el mundo.

▪ *Por el flujo del aire:*

Por el tipo de flujo, las salas blancas se agrupan en flujo multidireccional y unidireccional. En el primero el régimen de movimiento del aire es turbulento mientras que en el segundo es laminar.

Un parámetro importante que tiene su influencia en la clase de limpieza del aire y, consecuentemente, en la calidad del producto farmacéutico, es el control de la presión estática en la sala. Se debe definir un gradiente de presiones en escala ascendente o descendente, según se defina el proceso a realizar. En el caso de la fabricación de

productos estériles, con el fin de prevenir una posible contaminación, la cadena de presiones de cada uno de los compartimentos será de menor a mayor en intervalos de 10-15 pascales positivos. Si por el contrario el producto a procesar es vírico y la prevención es que no salga contaminación el juego de presiones deberá ser a la inversa, negativas y en gradiente ascendente.

La Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario Anexo I ,Fabricación de medicamentos estériles, de entrada en vigor en marzo del 2009, define que la fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos.

Las salas blancas para la fabricación de productos estériles se clasifican en diferentes entornos según las características requeridas del aire. Cada operación de fabricación exige un grado adecuado de limpieza del entorno en estado de funcionamiento para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto o los materiales que se estén manipulando. A fin de cumplir las condiciones “en funcionamiento”, estas zonas deben diseñarse de forma que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire cuando estén “en reposo”. La situación “en reposo” es aquella en que la instalación está completa con el equipo de producción instalado y en funcionamiento pero sin que esté presente el personal. La situación “en funcionamiento” es aquella en que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número de personas definidas trabajando. Los estados “en funcionamiento” y “en reposo” deben estar definidos en cada sala blanca o zona de salas blancas. Para la fabricación de medicamentos estériles se distinguen cuatro grados:

- Grado A: zona local donde se realizan operaciones específicas de alto riesgo tales como la zona de llenado, de bandejas de taponos, de ampollas y viales abiertos y de realización de conexiones asépticas
- Grado B: entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos.
- Grados C y D: zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles.

Las salas blancas y los dispositivos de aire limpio deben clasificarse según la norma EN ISO 14644-1, categorías de limpieza en cuanto a las partículas en el aire para las salas blancas y las zonas limpias.

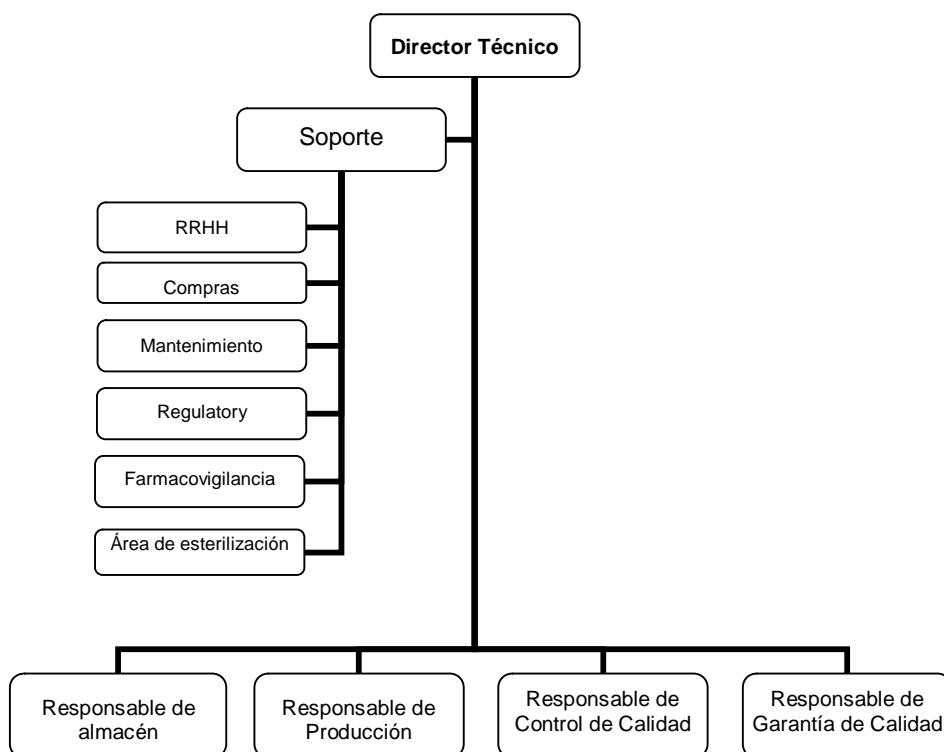
Las instalaciones de una sala blanca deben presentar compartimentos mínimos: Zona de entrada, Almacén, Vestuario sucio, Vestuario limpio, Distribuidor estéril, Sala de Producción, Sala de envasado, Sala acondicionamiento y Laboratorio de control de Calidad.

PERSONAL

El establecimiento y mantenimiento de un sistema satisfactorio de Garantía de Calidad y la correcta fabricación de medicamentos depende de las personas. Por esta razón, debe haber suficiente personal cualificado para realizar todas las tareas que corresponden al fabricante. Cada persona debe comprender claramente que responsabilidades le son atribuidas y estas responsabilidades deberán figurar en instrucciones escritas. Todo el personal debe conocer las Normas de Correcta

Fabricación que le afecten y debe recibir formación inicial y continuada, incluyendo instrucciones referentes a la higiene, según sus necesidades.

Un laboratorio de producción celular debe disponer del personal suficiente y con la cualificación técnica necesaria para garantizar la calidad de las especialidades fabricadas y la ejecución de los controles procedentes. El organigrama de responsabilidades se describe en el cuadro anexo:



Los responsables de Producción y de Control de Calidad deben ser mutuamente independientes. El fabricante debe asegurar la formación de todo el personal cuyo trabajo se desarrolle en zonas de producción o en laboratorios de control (incluyendo al personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), y la de cualquier otro personal cuyas actividades puedan afectar a la calidad del producto. Anualmente se establecerá un plan de formación en cada una de las secciones, que es coordinado por la Dirección Técnica. En el plan de formación anual están incluidos los cursos externos que los responsables de departamento soliciten para su personal o para ellos.

Las previsiones adoptadas para asegurar que ninguna persona afectada de enfermedad infecciosa o con una lesión abierta en la superficie corporal expuesta esté encargada de la realización de tareas de fabricación de medicamentos:

- Revisiones anuales médicas del personal que participa en la producción.
- Revisión diaria por parte de los Responsables de Producción y de Control de Calidad de la disponibilidad de los trabajadores según su estado de salud e higiene personal.

VALIDACION DEL PROCESO PRODUCTIVO

El proceso de validación se define como la obtención de pruebas, con arreglo a las Normas de Correcta Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto.

La validación no solo comprende la realización y ejecución de pruebas que permitan verificar el comportamiento de cualquier elemento, sino que es una filosofía de Calidad que permite garantizar fabricaciones repetitivas y acorde a los estándares de calidad de la compañía. Es un imperativo Legal desde el año 1992 y de obligado cumplimiento en la Unión Europea. Validar los sistemas, equipos y procedimientos.

El proceso de validación es un proceso continuo en el tiempo que no tiene fin. Una vez que el sistema se encuentra validado es necesario el mantenimiento de dicho estado en el tiempo. La validación no solo comprende aquellos documentos necesarios para demostrar la correcta operativa de los sistemas, sino que también es necesario verificar que los procedimientos necesarios para el correcto uso de los mismos han sido desarrollados. Dependiendo de los diferentes sistemas sometidos a los procesos de validación los requerimientos documentales variarán en función de las características de los mismos.

Los protocolos son los documentos usados para generar la documentación necesaria para la Validación. Existen tres tipos de protocolos para cada una de las actividades realizadas en los procesos de validación

- Protocolo de Cualificación de Instalación
- Protocolo de Cualificación de Operación
- Protocolo de Cualificación de Proceso

Deberá existir un protocolo por cada validación iniciada el cual deberá ser aprobado previamente por el Comité de Validaciones.

Los protocolos son redactados por el Equipo de Validación, con la colaboración del resto de departamentos involucrados. No puede ser realizada ninguna actividad, antes que dicho documento se encuentre aprobado por el Comité de Validación.

Los Documentos generados deben cumplir los siguientes requisitos

- Ser Concisos y Claros
- Deberán reflejar los criterios de aceptación establecidos para cada prueba y para el conjunto de la validación
- Definirá de manera escueta pero con suficiente detalle las pruebas a realizar para que las mismas puedan ser ejecutadas de manera correcta.
- Describirá aquellos puntos que se consideren críticos explicando el motivo y su relación con otros puntos o procesos
- Incluirá tablas para la cumplimentación de datos
- Se adaptará al sistema de gestión documental con Control de versiones y copias
- Dispondrá de un sistema de Control de cambios y registro de incidencias

Todos los documentos generados se ajustarán lo máximo posible a los estándares definidos, no obstante se podrán realizar modificaciones puntuales en función de las necesidades. Debe tenerse en cuenta que no se deben eliminar apartados de los documentos, sino que los mismos serán cumplimentados con los textos: No Aplicable y una explicación de las causas o motivos.

Existen dos niveles de requerimiento documental a la hora de definir el alcance de la validación. El primer Nivel corresponde a definir cuales son los tipos de documentos que son necesarios realizar para cada uno de los procesos o sistemas. El segundo nivel se aplica a las necesidades de información que es necesaria recopilar para cada uno de los documentos que se generarán.

Los requerimientos documentales son:

a) Por sistema o proceso

1. Procesos de Producción

En este apartado se engloban todas las formula de Producción. Es necesario que los equipos que forman parte de dichos procesos estén adecuadamente validados o cualificados, de ahí el que todos los apartados sean necesarios.

2. Métodos Analíticos

Los Métodos analíticos están fuera del alcance de estos requerimientos documentales.

3. Procedimientos de Limpieza

Los procedimientos de limpieza deben ser validados y verificados para garantizar la no existencia de contaminación cruzada.

4. Sistemas de Control Ambiental

Se entiende por sistemas de control ambiental aquellos que garantizan que las condiciones ambientales de temperatura, presiones diferenciales y control de cargas microbiológicas y de partículas son los adecuados.

5. Equipos y Maquinarias

En este apartado se incluyen todos aquellos equipos y maquinarias que inciden u operan directamente en los procesos de Producción o de Control de Calidad.

6. Sistemas de Gestión de datos

Los sistemas de gestión de datos son aplicaciones usadas para la gestión de información o valores críticos desde el punto de vista GMP

7. Sistemas de Almacenamiento de datos

Mecanismos para el almacenamiento de los datos informáticos.

b) Por documento. Debe contener la siguiente información adicional y demostrativa.

Para cada una de las actividades definidas a continuación existen una serie de requerimientos documentales como puedan ser los espacios muestrales, las metodologías de pruebas etc., que siempre deben ser definidos en cada protocolo, en este apartado solo se indica aquella documentación adicional de la que es necesario

disponer para una adecuada validación. Las actividades adicionales o requerimientos son definidos específicamente para cada caso.

1. *Cualificación de Diseño*

- ❑ Certificados de cumplimiento

2. *Cualificación de Instalación*

- ❑ Especificaciones técnicas
- ❑ Planos
- ❑ Diagramas de Flujo
- ❑ Relación de componentes y equipos
- ❑ Listados de piezas
- ❑ Materiales de Producción
- ❑ Certificados
- ❑ Pruebas de instalación
- ❑ Informes de instalación
- ❑ Calibraciones
- ❑ Carpetas o documentos de configuración
- ❑ Manuales de usuario de fabricante o proveedor
- ❑ Manuales de Mantenimiento fabricante o proveedor
- ❑ Procedimientos internos de uso, manejo y mantenimiento
- ❑ Registro de entrenamientos

3. *Cualificación de Operación*

El documento de Cualificación de operación es un documento generado internamente y que no tiene requerimientos documentales adicionales a los propios definidos por la empresa y en el protocolo

4. *Cualificación de Proceso*

El documento de Cualificación de Proceso es un documento generado internamente y que no tiene requerimientos documentales adicionales a los propios definidos por la empresa y en el protocolo

CONCLUSION

Los medicamentos de terapias avanzadas con fines terapéuticos son complejos y nuevos, deben ser regulados por una normativa adecuada, con el fin de preservar la salud pública. En el 2007 se publica el Reglamento 1394/2007 donde se describen los requerimientos normativos existentes en terapias avanzadas para la producción de un medicamento celular.

Las tareas de producción deben realizarse en salas blancas cuyo sistema de garantía de calidad este regido por las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Las salas blancas deben ser autorizadas previamente por la

Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios, por la Subdirección de inspección, quedando inspeccionada, las instalaciones, personal, validaciones y proceso. Siendo el resultado apto de dicha inspección, se procederá a la fabricación de un medicamento celular.